

実験妊娠中毒症腎の電子鎖微鏡的研究

著者	加藤 格
号	107
発行年	1961
URL	http://hdl.handle.net/10097/17619

氏 名 かとう 加藤 格

授 与 学 位 医 学 博 士

学 位 授 与 年 月 日 昭和 3 6 年 3 月 2 4 日

学位授与の根拠法規 学位規則才 5 条才 1 項

研究科，専攻の名称 東北大学大学院医学研究科
外科学系

学 位 論 文 題 目 実験妊娠中毒症腎の電子顕微鏡的研究

指 導 教 官 東北大学教授 九 嶋 勝 司

論文審査委員 東北大学教授 九 嶋 勝 司

東北大学教授 諏 訪 紀 夫

東北大学教授 赤 崎 兼 義

論文内容要旨

九嶋は詳細な臨床観察より妊娠中毒症は妊娠による間脳自律中枢の失調症であるという見解を発表しそれに対する実験的裏附を重ねて来た。即ち家兎を使用しその自律神経中枢の存する間脳視床下部腹内側核（黒津のb交感帯）を中心に微量の後葉ホルモンを注入することにより、神経性高血圧、蛋白尿、浮腫傾向、子癇様痙攣等の中毒症状の他、肝腎障害、心、副腎変化等が起ることを認め妊娠中毒症に於ける自律中枢機能の重要性を確認した。現在迄各種の実験妊娠中毒症（以下実験中毒症）が報告されているが蛋白尿を起し得たものは殆んどなく、この九嶋様式による実験中毒症が最も著しい蛋白尿を発現させている。この間脳性蛋白尿は間脳穿刺後葉ホルモン（アトニン）微量注入2時間後にpeakに達し、24時間後には漸次消褪することが確められ、又内臓神経切断、頸髓切断、脳幹麻痺剤であるフェノバルビタール、交感神経麻痺剤であるベンチールイミダゾリン前処置により著しく抑制されることから、視床下部に加えられた刺激は主として交感神経を介して腎に至り蛋白尿を発現させるものと考えられている。しかし現在迄この蛋白尿の発現消褪と腎の組織学的所見の間には密接な相関々係を見出すことが出来なかつた。著者は電子顕微鏡（以下電顕）を使用し本様式による実験中毒症の蛋白尿の発現消褪と腎の微細構造の変化について、即ち現在蛋白尿の発現に最も関係ありとされている腎糸球体及び近位尿細管について観察を行い蛋白尿生成の機構的基礎を明らかにし、更にそれら微細構造の変化を起させる成立機序を検討するために以下に述べる実験を行い電顕的観察を行つた。

実験方法：

1) 九嶋様式実験中毒症

体重3Kg前後の家兎を使用し黒津の座標により頭蓋骨に穿つた小孔よりカテラン針を刺入し間脳視床下部腹内側核（黒津のb交感帯）を中心に微量の後葉ホルモン（アトニン、1cc、5単位のもの0.03～0.05cc）を注入し2時間後尿蛋白陽性（定量にて0.7～1.5%）となつた家兎と間脳穿刺アトニン微量注入24時間後尿蛋白陰性化時の家兎（アトニン注入2時間後には尿蛋白0.8～1.5%）及び正常無処置尿蛋白陰性家兎の腎を電顕により比較観察した。尿蛋白は定性にはズルフオサリチル酸法、定量にはエスバツハ氏法を用いた。

2) 更に上記九嶋様式実験中毒症腎の微細構造の成立機序を検討するために卵白アルブミン負荷家兎腎（耳静脈より10%卵白アルブミン生理食塩水溶液50cc注入し1時間及び2時間後尿中蛋白強陽性）、1時間腎動脈阻血後1時間血流回復時家兎腎（尿蛋白強陽性）、1時間及び2時間腎動脈結紮直後家兎腎の腎糸球体及び近位尿細管の微細構造を電顕により観察した。

3) 電顕用標本作製は腎摘出後直ちに腎組織は1mm角に細切しペロナール醋酸緩衝液でpH7.4にした1%オスミウム酸溶液で水室にて1.5～2時間固定し、後は型の如く水洗、脱水を行いMonomerにて包埋し超薄切片を作製した。

4) 尚電顕用標本作製と同時に腎組織の一部は光学顕微鏡用標本としてツエンケル・フォルモール液にて固定しHaematoxylin-Eosin, PAS, Azan-Mallory, Elastica-Goldner染色を行い電顕像と対比した。

実験成績：

1) 間脳穿刺アトニン注入2時間後尿蛋白陽性時の腎糸球体に於いては内皮細胞に空胞形成が見られ糸粒体は増加した。内皮細胞薄層部は腫大し内皮細胞孔の消失のえられる部分があつた。空胞形成の著しい部分では多数の大きな空胞が毛細血管腔内で網状構造を示していた。基底膜は電子密度を減じ全体的に肥厚した。しかし一部には尚正常腎の厚さ及び電子密度を保っている部分が認められた。又所々基底膜の上皮細胞側への著しい肥厚が見られ、この部分の基底膜は多孔性を示していた。内外透明層は尚残存し認められた。上皮細胞には空胞様構造の出現が多く見られ、糸粒体の数の増加、細胞質内顆粒の増加が見られ、小胞体の拡大が見られた。又絨毛様突起の形成が認められた。上皮細胞足状突起は腫大し融合するものが認められ巾広い細胞面で基底膜に附着するものが多く見られ小空胞の出現が正常より多く認められた。Mesangiumは電子密度を減じ浮腫状となつた。近位尿細管に於ては糸粒体は全体的に腫大を示しその数は増加した。電子密度の高い円形の限界膜を持たない小体の数が正常よりやや多く見られた。基底細胞膜嵌入の拡大、平低下が認められた。基底膜は電子密度を減じ肥厚の傾向を示した。以上腎糸球体及び近位尿細管とも一般に尿中蛋白量の多いもの程その変化は著しかつた。

2) 間脳穿刺アトニン注入2時間後尿中蛋白陰性化時の腎糸球体に於ては、内皮細胞の腫大、空胞形成は少くなり内皮細胞孔は明らかに認められるようになった。基底膜の肥厚はとれ正常腎の厚さに戻り、電子密度も正常に復帰した。内外透明層は再び明らかに認められるようになった。上皮細胞には尚小胞体の拡大、糸粒体の数の多い部分が見られたが蛋白尿発現時程著しくはなかつた。足状突起の腫大、融合は見られなくなり足状突起間隙は明らかに認められるようになった。Mesangiumの浮腫状腫大は消退していた。近位尿細管に於ては糸粒体の腫大はとれ、その数は正常腎程度に復帰した。電子密度の高い円形の小体の出現は正常腎程度となつた。基底細胞膜嵌入の拡大、平低下の傾向は残存していた。基底膜の浮腫状肥厚は消退していた。

3) 卵白アルブミン負荷時家兎(尿蛋白強陽性)の腎糸球体に於ては内皮細胞、基底膜には変化を認めず、内外透明層は明らかに認められた。上皮細胞足状突起の腫大、融合は一部に認められたが大部分正常構造を保持していた。上皮細胞、及び足状突起に小空胞の出現が多く見られ、糸粒体の増加、小胞体の拡大が見られた。Mesangiumには変化を認めなかつた。近位尿細管に於ては糸粒体はやや腫大を示しその数は増加し、電子密度の高い限界膜を持たない円形の小体の出現が多く見られた。基底細胞膜嵌入の拡大が認められた。基底膜には変化を認めなかつた。

4) 腎動脈阻血後血流回復時家兎(尿蛋白強陽性)の腎糸球体に於ては、内皮細胞は腫大し空胞形成が見られ毛細血管内に網状構造を呈する部分が認められた。又内皮細胞薄層部も腫大し内皮細胞孔の消失する部分が見られた。基底膜は一樣に肥厚を示し、一部に上皮細胞側への限局性の肥厚が見られた。内外透明層は認められた。上皮細胞足状突起は腫大し融合するものが見られた。上皮細胞及び足状突起に小空胞の出現が多く見られ、糸粒体の増加が認められた。Mesangiumは腫大した。近位尿細管に於ては刷子縁内腔の拡大している部分が見られ、糸粒体は腫大し一部に空胞化しているものが認められた。電子密度の高い顆粒を含む空胞及びその顆粒の集合が正常よりやや多く認められ、電子密度の高い円形の小体の出現は少なかつた。基底細胞膜嵌入の平低下が認められたが基底膜には変化は見られなかつた。

5) 腎動脈結紮直後家兎の腎糸球体に於ては上皮細胞及び内皮細胞の濃縮した像を示すのみで基底膜とも変化を認めなかつた。近位尿細管に於ては刷子縁内腔の拡大が認められ、糸粒体は腫大、膨化して空胞化するものが見られた。刷子縁下の空胞形成が著しかつた。電子密度の高い顆粒を含む空胞及びその顆粒の集合するものが見られたが、電子密度の高い円形の小体の出現は極

く小数であつた。基底部細胞膜嵌入の拡大が認められたが基底膜には特に変化を認めなかつた。

総括及び結論：

著者は九嶋様式実験中毒症の蛋白尿の発現、消褪と腎の組織学的所見との相關々係を明らかにする目的をもつて現在蛋白尿の発現に最も関係ありとされている腎糸球体及び近位尿細管の微細構造を電顕により観察し、実験開始2時間後の尿蛋白陽性時に上記せる各種の変化の起ることを認め、それらの変化は実験開始24時間後の尿中蛋白陰性化する時期には略正常構造に復帰することを確認した。本実験中毒症の蛋白尿発現時の腎糸球体に見られる基底膜を主とする各種の変化は、蛋白尿を伴う各種腎疾患、実験的腎炎、ネフローゼの所見より見て糸球体毛細管壁の蛋白透過性上昇の存在を示すものと判断された。尿細管の所見は各種腎疾患、ヘモグロビン負荷時、プラズマ負荷時の所見より蛋白再吸収の像であろうと考えられた。尿細管の所見の判定を確実にし本実験中毒症腎微細構造の成立機序を検討するために腎動脈阻血後血流回復時腎、腎動脈結紮直後腎、卵白アルブミン負荷時腎の腎糸球体及び近位尿細管の所見を電顕的に観察した。腎糸球体についてみると卵白アルブミン負荷時には著しい蛋白尿が見られるのにも拘らず足状突起の一部に腫大、融合が見られるのみで、内皮細胞、基底膜に変化は見られず、腎動脈結紮直後腎に於ても糸球体毛細管壁には変化は認められず、阻血後血流回復時の腎糸球体に於いて内皮細胞の腫大、空胞形成、基底膜の肥厚、上皮細胞足状突起の腫大、融合する所見が得られた。この阻血後血流回復時の腎糸球体所見は実験中毒症の腎糸球体所見に最も類似したものであつた。これよりみて本実験中毒症の腎糸球体微細構造を成立させる機序に腎の循環障害が関係するものと思われ、腎の循環障害は基底膜又は内皮細胞に障害を与え、その後の血流回復により毛細管壁に各種の変化を起すものと考えられた。腎動脈阻血後血流回復時の近位尿細管の所見は腎糸球体と異なりむしろ腎動脈結紮直後腎の所見に近く、実験中毒症の尿細管所見は卵白アルブミン負荷時の所見に近かつた。

これより本実験中毒症の蛋白尿の発現には腎の循環障害が関係し、腎糸球体に於いて毛細管壁蛋白透過性の上昇がおり、尿細管の所見は糸球体蛋白濾過亢進に伴う蛋白再吸収の像であると判断された。

審 査 結 果 要 旨

妊娠中毒症と類似の症状を動物に起す所謂実験中毒症は種々報告されているけれども、中毒症の主要症状である蛋白尿を発現せしめるのは、九嶋によつて提出された実験中毒症のみである。

筆者は、この九嶋様式実験中毒症につき、蛋白尿発現乃至消褪と腎の微細構造との関係を追及し、次の如き興味ある成績を得た。

1) 蛋白尿濃度が最高となる間脳刺激後2時間目には、腎糸球体の基底膜は肥厚し且つ電子密度を減じた。又、所々に限局性の著明な肥厚部もあり、その部分は多孔性であつた。メサンギウムは電子密度を減じ、浮腫状に腫大していた。内皮細胞には腫大と空胞形成が認められた。上皮細胞には空胞様構造が多数出現し、糸粒体や顆粒が増加した。又、上皮細胞の足状突起が腫大し互に融合するものが多くなつた。主部尿細管の細胞では糸粒体の殆んどが腫大且つ増加した。基底部の細胞膜の嵌入は拡大した。基底膜は電子密度を減じ膨化傾向を認めた。

2) 蛋白陽性例でも間脳刺激後24時間を経過すれば陰性化するが、このような腎又は間脳刺激にも拘らず蛋白尿が出現しない腎及び正常腎には上記の変化は全く認められず、更に、この3者の所見は殆んど同一であつた。

3) 腎動脈に阻血を來した腎、阻血後再び通血せしめた腎、卵白アルブミンを注射した腎について微細構造を検したが、蛋白尿陽性腎は阻血後再度通血した腎と最も近似した所見を呈した。之より、蛋白尿は、間脳刺激による腎血管の収縮に基づくものと推定される。而して、蛋白尿は腎の機能的変化に因るものであることも知つた。